

Untersuchungen zur Möglichkeit der
Blockierung des hyaluronidasehemmenden
Effektes in vivo hyaluronidasehemmend
wirksamer Substanzen durch Ganglienblocker

von

KLAUS SCHWALBACH

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Untersuchungen zur Möglichkeit der Blockierung des hyaluronidasehemmenden Effektes in vivo hyaluronidasehemmend wirk-
samer Substanzen durch Ganglienblocker



Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Schwalbach
aus
Aurich/Ostfriesland

1959

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. K. Kolle

Tag der Mündlichen Prüfung: 25. Juni 1959

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Problematik	6
Eigene Versuche	10
Methodik	10
Versuchsreihen	11
Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse	13
Tabellen	23
Diskussion	44
Zusammenfassung	46
Literaturverzeichnis	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555211_0103

Problematik

M a t h i e s ¹⁻⁸ und Mitarb. ⁹⁻¹³ haben in früheren Untersuchungen feststellen können, daß die Hyaluronidase-Hemmung durch Salicylate, Phenylbutazon, Chloräthylbenzmethoxazon, Nebennierenrinden-Steroide und deren Derivate sowie Moorbäder an eine inkretorische Funktion des Nebennierenmarkes gebunden ist. Die Versuche zeigten im Einzelnen, daß die Hyaluronidase-Hemmung durch die untersuchten Substanzen bei adrenaletomierten Ratten ausbleibt, dagegen bei hypophysektomierten Tieren erhalten ist. Diese Befunde ließen zunächst den Schluß zu, daß die Anwesenheit der Nebenniere für das Zustandekommen der Hyaluronidase-Hemmung in vivo erforderlich ist. Durch Bestimmungen des Ascorbinsäure-Gehaltes der Nebennieren bei intakten und hypophysektomierten Ratten konnten D o m e n j o z ¹⁴, M a t h i e s ⁸ und J u n g ¹⁵ nachweisen, daß die in vivo hyaluronidasehemmend wirksamen Substanzen eine über die Hypophyse laufende Aktivierung der Nebennierenrinde bedingen. Da diese Stimulierung der Nebennierenrinde jedoch bei hypophysektomierten Ratten ausbleibt, obwohl bei hypophysektomierten Tieren die Hyaluronidase-Hemmung erhalten ist, scheidet eine Nebennierenrinden-Funktion als Vorbedingung für den hyaluronidasehemmenden Effekt aus. Da andererseits die Nebenniere in ihrer Gesamtheit für den hyaluronidasehemmenden Effekt erforderlich ist, blieb anzunehmen, daß eine Nebennierenmark-Funktion als Voraussetzung für einen hyaluronidasehemmenden Effekt in vivo vorliegt. Diese Vermutung konnte durch Untersuchungen von M a t h i e s ¹²,

Mathies und Jankowski³, Scheufele¹⁶ und Schmidt¹⁷ erhärtet werden, nach denen die Nebennierenmark-Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sowohl bei intakten als auch bei adrenalektomierten Ratten bereits in geringer Dosierung eine Hyaluronidase-Hemmung gleicher Größenordnung hervorrufen, wie diese nach Gabe der geprüften hyaluronidasehemmenden Stoffe bei intakten Tieren gefunden wurde. Weiterhin haben Mathies¹⁸, Schmidt¹⁷, Vogel¹⁹, Poulantzas²⁰, Glück²¹ und Lingnau²² feststellen können, daß der hyaluronidasehemmende Effekt nicht nur der Nebennierenmark-Katecholamine sondern auch der der Salicylate, des Phenylbutazons, des Prednisolons, des Oestransulfates und der Moorbäder durch die Adrenolytica Ergotamintartrat, bzw. Rigitin aufzuheben ist. In der vorgelegten Arbeit sollte untersucht werden, ob durch Ganglienblocker die Hyaluronidase-Hemmung durch Na-Salicylat ebenfalls blockiert werden kann.

Seit den klassischen Untersuchungen von Langley²³ ist bekannt, daß die synaptische Übertragung in den vegetativen Ganglien durch Nikotin oder verwandte Alkaloide erleichtert und in höheren Dosen erschwert wird. Später wurden Stoffe mit fast ausschließlich hemmender Wirkung gefunden. Über Substanzen, die eine spezifische Wirkungsweise in dieser Richtung erkennen lassen, wie z. B. das Tetraäthylammoniumbromid (Burn und Dale)²⁴ kam man zu den heute entwickelten Stoffen, die eine ausgeprägtere Spezifität, längere Wirkungsdauer und klinisch bessere Verträglichkeit besitzen²⁵⁻²⁷. Bei den in der vorliegenden Arbeit geprüften Substanzen handelt es sich um verschieden gebaute Verbindungen mit mehreren quarternären Ammonium-Gruppen, wobei be-

merkwürdig ist, daß durch die Einführung von Ringsystemen am Ende einer Methylenkette wie bei Camphidonium und Ecolid die Wirkungsdauer verlängert wird ²⁵. Nach ihrer Wirkungs-
dauer können sie grob in die asymmetrisch gebauten langwir-
kenden (Camphidonium und Ecolid) und die kürzer wirksamen
symmetrisch angeordneten wie das Pendiomid und Penthonium
eingeteilt werden. Hinsichtlich der Wirkungsstärke bestehen,
wenn man die verwendeten Ganglienblocker z. B. an der Nick-
haut der Katze vergleicht, keine sehr großen Unterschiede ²⁵.
Die Höhe der Nickhautkontraktionen wird im Tierversuch durch
alle verwendeten Ganglienblocker in einer Dosierung zwischen
0,1 und 1 mg auf die Hälfte eingeschränkt ²⁵. Betrachtet man
aber die Wirkungsdauer, so ergibt sich, daß die langwirkenden
Stoffe über 4 bis 8 Stunden und unter Umständen noch länger
die Nickhaut lähmen ^{25, 27, 28}, während die kurz wirksamen
wie z. B. das Pendiomid nach 20 Min. das Maximum ihrer Wirkung
erreichen und diese nach ca. 2 Stunden abgeklungen ist ²⁶.
Ihre Eigenschaft, die parasympathischen und sympathischen
Ganglien zu blockieren, was durch eine große Anzahl von Ver-
suchen als gesichert erscheint ³⁰, zeigt sich am hervor-
stechendsten in ihrer Wirkung auf den Kreislauf ^{25, 26, 28,}
^{31, 32}. Ihre klinische Verwendung führt zu einer Herabsetzung
des arteriellen Druckes, wobei außer einer möglichen Störung
der Kreislaufreflexe kaum nennenswerte Nebenwirkungen auf-
treten ^{25, 26, 28, 34}. Erwähnenswert ist, daß unter der Wir-
kung der Ganglienblocker es zu einer Zunahme der Empfindlich-
keit gegen Adrenalin kommt ^{25, 34}. Eine spasmolytische Wirkung
scheint nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß vorhanden zu
sein ^{25, 28}. Die der sympathischen parallel gehende Hemmung
der parasympathischen Ganglien führt bei klinischer Verwen-
dung zu Sehstörungen, Trockenheit im Mund und selten zu einer

Hemmung der Darmmotilität ^{25, 26}. Die Harnsekretion wird durch den Blutdruckabfall kurzdauernd eingeschränkt ^{25, 26, 28}.

Für die vorgelegte Arbeit ist die Feststellung von ^{B e i n} und ^{M e i e r} ²⁶ wichtig, daß durch Ganglienblocker die synaptische Übertragung von den Nebennierennerven auf die Markzellen beeinflußt wird, womit die nervös bedingte Ausschüttung von Pressorhormonen aus der Nebenniere gehemmt wird. Auch ^{E i c h h o l t z} ³⁵ stellt allgemein fest, daß das Nebennierenmark durch Ganglioplegica blockiert wird. In unserer Fragestellung waren damit durch Ganglienblocker die gleichen Effekte wie durch eine Adrenalektomie zu erwarten.

Eigene Versuche

Methodik

Es wurden männliche weiße Ratten (Wistar-Böcke) im Gewicht von 150 bis 200 g verwendet. Eine etwaige Hyaluronidase-Hemmung wurde durch Anwendung eines Spreading-Testes gemessen. Die Durchführung der Versuche erfolgte in Evipan-Narkose (30 mg Evipan-Natrium/100 g Tier s. c.), wobei nach W i l h e l m i ³⁶ kein störender Einfluß durch Barbiturate auf die Aktivität der Hyaluronidase besteht. Es wurden vor und zu verschiedenen Zeiten nach i. v. Injektion der zu prüfenden Substanzen je eine intrakutane Quaddel von 0,1 ccm einer 0,6 %igen Evansblau-Lösung und eine Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Zur Herstellung der Farbstoff + Hyaluronidase-Lösung wurde eine Trockenampulle Hyaluronidase (Kinetin), enthaltend 150 IE. in 2 ccm der obengenannten Evansblau-Lösung gelöst, sodaß bei der Injektion von 0,1 ccm 7,5 IE. Hyaluronidase zur Wirkung kamen. Das Setzen der Quaddeln erfolgte streng intrakutan mit einer 16-er Kanüle in die mit Pilca am schonendsten kurz vor dem Versuch enthaarte Bauchhaut. Ausgewertet wurde die nach 10 Min. erreichte Ausbreitung der Quaddel. Die Konturen wurden auf einen gesäuberten Röntgen-Film-Streifen übertragen und planimetrisch ausgemessen. Nach M a d i n a v e i t i a ³⁷ ist nur die innerhalb der ersten 10 Min. ablaufende Reaktion sicher ein echter Effekt der Hyaluronidase, da das Spreading zweiphasisch verläuft. Nach G i b b i a n ³⁸ beruht die durch Hyaluronidase verstärkte aktive Diffusion einer intrakutan gesetzten Quaddel auf dem Druck, den das Flüssigkeitsdepot auf seine Umgebung ausübt. Nach Ablauf der ersten 10 Min. dürften dann Resorptionsmechanismen im Vordergrund stehen. Da untersucht werden sollte, in wie weit die zu prüfenden Substanzen im

Sinne einer Aufhebung der Hyaluronidase-Hemmung wirken, wurde zur Erzielung eines Hyaluronidase-Hemmeffektes ein seit langem als sicher hyaluronidasehemmend bekannter Stoff in Form des Na-Salicylates verwendet. Dieses wurde als 10 %ige Lösung s. c. in einem Teil der Versuche gleichzeitig, in einem anderen 30 Min. nach Injektion der zu prüfenden Substanzen gegeben. Im dritten Teil der Versuche wurde die alleinige Wirkung der Substanzen auf die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel beobachtet.

Versuchsreihe I a

Es wurden zunächst reine Farbstoff-Quaddeln und Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddeln in oben angegebener Zusammensetzung bzw. Verdünnung gesetzt und deren Ausbreitung nach 10 Min. gemessen. Sodann wurde Camphidonium in die freipräparierte Femoralvene in einer Dosis von 0,1 mg/100 g Tier, sofort danach 50 mg/100 g Tier Na-Salicylat unter das Rückenfell des Tieres injiziert. 30 und 50 Min. nach der Camphidonium-Applikation wurden je eine Farbstoff- und Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel gesetzt und ebenfalls 10 Min. nach Setzen der Quaddeln deren Ausbreitung nach oben angegebener Methode gemessen. Die erhaltenen Werte wurden mit denen vor Camphidonium und Na-Salicylat-Gabe nach unten ausgeführter Rechnungsweise in Beziehung gesetzt. Es ergab sich eine schwache Hemmung der Hyaluronidase. (Tabellen 1, 31)

Versuchsreihe I b

In dieser Reihe wurde bei sonst gleicher Versuchsanordnung anstelle von Camphidonium Ecolid in gleicher Dosis (0,1 mg /100 g Tier) injiziert. Auch hier zeigte sich eine Hyaluronidase-Hemmung (Tabellen 2, 32).

Versuchsreihe I c

Bei gleicher Versuchsanordnung wurde 5 mg/Tier Pendiomid appliziert. Es war eine ganz schwache Hemmung der Hyaluronidase festzustellen (Tabellen 3, 33).

Versuchsreihe I d

In gleicher Dosis wie Pendiomid wurde in dieser Reihe Penthonium (5 mg/Tier) gegeben, wie bei den letzten drei Reihen sofort nach Injektion von Na-Salicylat. Es ergab sich keine Hemmung (Tabellen 4, 34).

Versuchsreihe II a

30 Min. nach i. v. Injektion (Femoralvene) von 0,1 mg/100 g Tier Camphidonium wurde in oben angegebener Weise 50 mg/100 g Tier Na-Salicylat gespritzt. Es erfolgte eine schwache Hemmung (Tabellen 5, 35).

Versuchsreihe II b

Bei gleicher Versuchsanordnung wurde anstelle von Camphidonium Ecolid injiziert (0,1 mg/100 g Tier). Eine schwache Hemmung war festzustellen (Tabellen 6, 36).

Versuchsreihe II c

In dieser Reihe wurde 5 mg/Tier Pendiomid bei gleicher Versuchsanordnung wie in Reihe II a gegeben. Eine Hemmung ergab sich nicht (Tabellen 7, 37).

Versuchsreihe II d

Bei gleicher Anordnung des Versuches wurde Penthonium (5 mg/Tier) appliziert. Die erhaltenen Werte ergaben eine sehr schwache Hemmung (Tabellen 8, 38).

Versuchsreihe III a

Hier wurde nach Setzen der Kontroll-Quaddeln lediglich Camphidonium i. v. 0,1 mg/100 g Tier gegeben und die nach 60 bzw. 80 Min. gesetzte Quaddel ausgemessen. Eine Veränderung der Quaddelgrößen wurde nicht gefunden (Tabellen 9,39).

Versuchsreihe III b

Bei gleicher Versuchsanordnung wie in Reihe III a wurde Ecolid 0,1 mg/100 g Tier injiziert, wobei das gleiche Ergebnis wie in der vorangehenden Reihe erzielt wurde (Tabellen 10, 40).

Versuchsreihe III c

Nach Injektion von Pendiomid 5 mg/Tier ließ sich bei gleicher Anordnung wie in den beiden vorherigen Reihen auch hier keine Hemmung finden (Tabellen 11, 41).

Versuchsreihe III d

Hier wurde lediglich Penthonium (5 mg/Tier) gegeben, wobei die nach 60 bzw. 80 Min. erhaltenen Werte keine Hemmung der Quaddeln aufwiesen (Tabellen 12, 42).

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse gingen wir grundsätzlich von linearen statistischen Modellen aus, deren Struktur sich nach der jeweils zu beantwortenden Fragestellung richtete.

Zunächst prüften wir für alle 3 Versuchsanordnungen die Hypothese, daß durch keine dieser Versuchsanordnungen eine Änderung in der Hyaluronidase-Tätigkeit bewirkt wird. Trifft diese Hypothese zu, so müssen eventuelle Änderungen der Farb-

stoff + Hyaluronidase-Quaddel parallel zu entsprechenden Änderungen der reinen Farbstoff-Quaddel verlaufen, d. h. sie dürfen nicht auf einem spezifischen Hyaluronidase-Effekt beruhen. Dementsprechend verwandten wir zur Prüfung dieser Hypothese ein lineares statistisches Modell, das von der Annahme ausgeht, daß sich die reine Farbstoff-Quaddel und die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel während des gesamten Versuchsablaufs um den gleichen, von dem Zeitpunkt der Bestimmung unabhängigen Betrag unterscheidet. Auf Grund dieses Modells führten wir dann mehrfache Varianz-Analysen durch, deren Ergebnisse sich in den Tabellen 14 - 30 finden.

Für diejenigen Versuchsreihen, bei denen sich ergab, daß die Änderungen der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddeln auf einen spezifischen Hyaluronidase-Effekt rückzuführen sind, war noch zu prüfen, inwieweit diese Änderungen statistisch zu sichern sind. Außerdem war für diese Versuchsreihe noch gesondert zu prüfen, inwieweit die eventuell auftretenden Änderungen der reinen Farbstoff-Quaddeln statistisch zu sichern sind. Die Beantwortung beider Fragestellungen erfolgte auf Grund des gleichen linearen statistischen Modelles. Es wurde hierbei angenommen, daß die Änderungen, die eine Quaddel von einem Zeitpunkt zum anderen erfährt, eine von den Versuchstieren unabhängige Größe ist. Auch hier erfolgte die eigentliche statistische Auswertung mittels Varianz-Analysen, deren Ergebnisse sich in den Tabellen 15, 17, 19, 22 finden. In den Tabellen der Varianz-Analysen bedeuten die Zahl der Freiheitsgrade, SAQ das Summen-Abstands-Quadrat und MAQ das Mittlere-Abstands-Quadrat der jeweiligen Varianz-Komponente. Die Bedeutung der übrigen Symbole wird weiter unten in ihrem Zusammenhang erklärt werden.

Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der Varianz-Analysen

Als beste Schätzung des Versuchsfehlers, d. h. der als zufällig angesehenen Abweichungen von dem zu Grunde gelegten linearen statistischen Modell, sahen wir die jeweilige Rest-Varianz in den Varianz-Analysen an. Sie wurde den sämtlichen Prüfungen als Fehler-Varianz zugrunde gelegt. Dementsprechend sind die in den Varianz-Analysen für jede Varianz-Komponente angegebenen Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ der Quotient der jeweiligen Varianz-Komponente zur Rest-Varianz. p ist die Überschreitungswahrscheinlichkeit, die dem Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung zukommt.

Wir diskutieren zunächst das Ergebnis der Varianz-Analysen, die zur Prüfung der Hypothesen dienten, daß bei keiner der Versuchsreihen spezifische Hyaluronidase-Effekte auftreten (Tabellen 13 - 30). Nur wenn der zur Wechselwirkung Zeiten-Quaddeln gehörige Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ eine Überschreitungswahrscheinlichkeit besitzt, die kleiner als 5 % ist, darf angenommen werden, daß spezifische Hyaluronidase-Effekte auftreten. Nur in diesem Falle darf angenommen werden, daß sich die beiden Quaddel-Typen während des Versuchsablaufes in unterschiedlicher Weise verhalten. Die Varianz-Analysen zeigen, daß dieses Vorkommen nur bei den Versuchsreihen I und II auftritt und auch hier nicht bei allen 4 Ganglienblockern. Im Einzelnen läßt sich bei der Versuchsreihe I das Auftreten eines spezifischen Hyaluronidase-Effektes nur bei den asymmetrischen Ganglienblockern (Versuchsreihe I a und Versuchsreihe I b) behaupten, während bei den symmetrischen Ganglienblockern ein spezifischer Hyaluronidase-Effekt statistisch nicht nachweisbar ist. Bei der Versuchsreihe II ist das Auftreten eines spezifischen Hyaluronidase-Effektes nur für Camphidonium und für Penthonium statistisch nachweisbar. Wir wenden uns nunmehr der Diskussion der Ergebnisse der Varianz-

Analysen zu, die zur Prüfung des spezifischen Hyaluronidase-Effektes durchgeführt wurden (Tabellen 15, 17, 19, 22). (Ob schon in der Versuchsreihe I für Pendiomid kein spezifischer Hyaluronidase-Effekt nachweisbar war, führten wir auch in diesem Falle die Prüfung eines solchen Effektes durch. Die Gründe hierfür werden weiter unten erörtert werden.) Eine statistisch gesicherte Änderung der Quaddeln im Verlaufe eines Versuches liegt nur dann vor, wenn der zur Varianz-Komponente zwischen den Zeiten gehörige Varianz-Quotient F_{emp} eine Überschreitungswahrscheinlichkeit besitzt, die kleiner als 5 % ist. Dies gilt sowohl für die Farbstoff- als auch für die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel. Die Ergebnisse der Varianz-Analysen sind im einzelnen folgendermaßen zu interpretieren:

Farbstoff-Quaddel. In der Versuchsreihe I treten bei Camphidonium und bei Ecolid statistisch hoch gesicherte Änderungen der Farbstoff-Quaddel auf (Überschreitungswahrscheinlichkeit des zugehörigen Varianz-Quotienten F_{emp} höchstens 1 % bzw. 0,1 %). Bei Pendiomid und Penthonium läßt sich ein entsprechendes Verhalten der Farbstoff-Quaddeln statistisch nicht nachweisen.

Bei der Versuchsreihe II treten lediglich bei Ecolid statistisch schwach gesicherte Änderungen der Farbstoff-Quaddeln auf. Bei allen anderen Präparaten ist ein solches Verhalten statistisch nicht nachweisbar.

Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel. Für Camphidonium und Ecolid liegen in der Versuchsreihe I statistisch hoch gesicherte Änderungen der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel vor (Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten F_{emp} jeweils höchstens 0,1 %). Statistisch schwach gesicherte Änderungen der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel lassen sich durch diese Versuchsreihe auch noch bei Pendiomid nachweisen.

Dieses Ergebnis steht in einem gewissen Widerspruch zu dem oben gewonnenen Ergebnis über das Ausbleiben spezifischer Hyaluronidase-Effekte. Es muß angenommen werden, daß bei Pendlomid zwar ein leichter spezifischer Hyaluronidase-Effekt vorliegt, der jedoch nicht sehr ausgeprägt ist. Dies äußert sich ja bereits in der schwachen Sicherung dieses Effektes.

Bei der Versuchsreihe II treten nur für Camphidonium und für Penthonium statistisch gesicherte spezifische Hyaluronidase-Effekte auf. (Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ jeweils höchstens 1 %). Für Ecolid und Pendlomid dagegen lassen sich, in Übereinstimmung mit den obigen Ergebnissen, keine spezifischen Hyaluronidase-Effekte statistisch nachweisen.

Statistische Prüfung des zeitlichen Versuchs-Ablaufes.

Die Varianz-Analysen liefern, abgesehen von den Schätzungen des Versuchs-Fehlers, lediglich eine Aussage darüber, ob sich die Quaddeln im zeitlichen Ablauf des Versuches ändern. Bei Vorliegen solcher, statistisch gesicherter Änderungen sagen sie jedoch nichts darüber aus, für welchen Zeitpunkt speziell eine solche Änderung auftritt.

Es war daher gesondert zu prüfen, zu welchen Zeitpunkten die Farbstoff-Quaddel bzw. die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel sich statistisch wesentlich gegenüber ihrem Ausgangswert verändert. Für diejenigen Versuchsreihen, für welche die Varianz-Analysen statistisch gesicherte Änderungen der Quaddeln ergeben hatten, wurde mittels des Duncan-Testes geprüft, für welchen Zeitpunkt des Versuches speziell diese Änderung als gesichert gelten kann. Das Ergebnis dieses Testes findet sich in den Tabellen 31 - 42. In der mit p bezeichneten Spalte ist hierbei für jeden Zeitpunkt jeweils angegeben, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit behauptet werden kann, daß die

Änderung der Quaddeln zu diesem Zeitpunkt gegenüber ihrem Ausgangswert statistisch gesichert sei. Da diese Aussage nur dann als statistisch gesichert gelten kann, wenn die fragliche Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 5 % beträgt, wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit nur in diesen Fällen angegeben. In allen anderen Fällen liegt keine Veranlassung vor, anzunehmen, daß sich die Quaddeln durch den betreffenden Zeitpunkt wesentlich gegenüber ihrem Ausgangswert geändert hätten.

In den genannten Tabellen ist außerdem für jeden Zeitpunkt der Mittelwert $\bar{x}$ der Quaddel-Größe sämtlicher Versuchstiere zu diesem Zeitpunkt angegeben, sowie die Varianz s^2 zwischen den Quaddel-Größen der einzelnen Tiere zu dem betreffenden Zeitpunkt. Die linearen statistischen Modelle, die wir den Auswertungen zugrunde legten, gingen alle von der Annahme aus, daß sich die Quaddeln von einem Zeitpunkt zum anderen in einer von den Versuchstieren im wesentlichen unabhängigen Weise verändern. Der beste Schätzwert dieser Änderungen ist jeweils der Unterschied zwischen den zu verschiedenen Zeitpunkten gehörigen Mittelwerten $\bar{x}$. Für die Änderung gegenüber dem Ausgangswert wurde dieser Schätzwert in den genannten Tabellen in der Spalte $\bar{x}_t - \bar{x}_0$ angegeben. Ein negativer Wert bedeutet darin eine Verkleinerung gegenüber dem Ausgangswert, ein positiver Wert eine Vergrößerung. Schließlich findet sich noch in der mit "Hemmung" überschriebenen Spalte dieser Tabelle die in üblicher Weise berechnete Hyaluronidase-Hemmung (der Berechnung der Hemmung wurden nicht die Mittelwerte, sondern die Gesamtsumme der Werte zugrunde gelegt. Hieraus ergibt sich, daß eine geringfügige prozentuale Hyaluronidase-Hemmung auch dann vorliegt, wenn für die entsprechende Mittelwerts-Differenz der Wert 0 angegeben wurde).

Hinweise zur Interpretation der statistischen Ergebnisse.

Versuchsreihe III

Die Wechselwirkungen-Zeiten-Quaddeln sind (mit Ausnahme von Pendiomid $F_{\text{emp.}} = 3.14$; $p = 10\%$) praktisch unerheblich. Außerdem ist die Rest-Varianz überall annähernd gleich (am größten bei Pendiomid mit $MAQ = 21$).

Eventuelle Veränderungen der Quaddeln dürften daher (zumindest mit Ausnahme des Pendiomid) nicht hyaluronidasenspezifisch sein. Bei Camphidonium und Ecolid ist der Abfall bei der Quaddeln von 60 Min. zu 80 Min. auffallend, bei vorhergehendem leichtem Anstieg. Bei Ecolid ist der Effekt statistisch schwach gesichert, bei Camphidonium ist er möglicherweise auch vorhanden.

Bei Penthonium fehlt der Abfall zwischen 60 Min. und 80 Min. dagegen bleibt der leichte Anstieg bis 60 Min. Inwieweit hier ein echter Unterschied zu Camphidonium bzw. Ecolid vorliegt, bleibt zu prüfen.

Bei Pendiomid liegt ein etwas uneinheitlicheres Verhalten der beiden Quaddel-Typen vor, was jedoch (im Hinblick auf die kleine Tierzahl) ein rein zufälliger Effekt sein kann.

Versuchsreihe I

Es zeigt sich, daß die Dämpfung der Na-Salicylat-Wirkung in der Reihenfolge

Camphidonium

Ecolid

Pendiomid

Penthonium

zunimmt. Dies ergibt sich aus der nachstehenden Tabelle der Mittelwert-Differenzen.

Mittelwerts-Differenzen

	F ₃₀	F ₅₀	H ₃₀	H ₅₀
Na-Salicylat	- 9	- 9	- 45	- 47
Camphidonium	- 8	- 11	- 27	- 38
Ecolid	0	- 8	- 22	- 25
Pendiomid	- 6	- 4	- 10	- 19
Penthonium	+ 1	0	- 2	- 3

Tabelle 13

Bei Camphidonium und Ecolid ist die Zunahme der Hemmung von 0 - 30 Min. relativ stärker als von 30 - 50 Min. (Abflachung der Kurve) entsprechend dem Verhalten des Na-Salicylat. Bei Pendiomid dagegen nimmt die Hemmung zwischen 30 und 50 Min. relativ stärker zu als sie es zwischen 0 und 30 Min. tut.

Bei Penthonium tritt praktisch keine Hemmung auf.

Bemerkenswert ist auch das Verhalten der reinen Farbstoff-Quaddel. Mit Ausnahme des Penthoniums ist sie überall verkleinert, ganz analog den bei Na-Salicylat beobachteten Verhalten¹⁷. Die Stärke dieser Farbstoff-Hemmung nimmt ebenfalls in der Reihenfolge

Camphidonium

Ecolid

Pendiomid

ab.

Es liegt nahe, diese Effekte als eine Wirkung des Na-Salicylats zu deuten, besonders wegen ihrer Parallelität zu dem Verhalten des reinen Na-Salicylats. Dies ist jedoch nicht möglich, da die vorliegenden Versuche keinen Aufschluß über die Wirkung der Ganglienblocker allein 30 Min. bzw. 50 Min.

p. i. vermitteln.

Versuchsreihe II

Bei allen 4 Ganglienblockern ist die Na-Salicylat-Wirkung weitgehend aufgehoben. Überhaupt kein Einfluß des Na-Salicylats zeigt sich bei Pendiomid. Am stärksten kommt die Na-Salicylat-Wirkung bei Penthonium zur Geltung, während sie bei Camphidonium und Ecolid schwächer ist. Für die beiden letzten Präparate ist sie annähernd gleich. In allen drei Fällen ist die Hemmung nach 80 Min. stärker als nach 60 Min.

Geht man von der Annahme aus, die bei simultaner Gabe eines Ganglienblockers und Na-Salicylats auftretende Hemmung sei eine reine Na-Salicylat-Wirkung, so lassen sich die Ergebnisse in etwa folgendermaßen deuten. Bei Camphidonium und Ecolid und Pendiomid kommt der Mechanismus, der zu einer Blockade der Na-Salicylat-Wirkung führt, erst annähernd nach 50 Min. p. i. voll zur Geltung, wobei er bei Pendiomid am frühesten wirksam wird. Bei Penthonium dagegen liegt bereits 30 Min. p. i. eine volle Blockade der Na-Salicylat-Wirkung vor.

Betrachtet man andererseits die Blockade der Na-Salicylat-Wirkung 60 Min. p. i. so nimmt ihre Stärke in der Reihenfolge

Penthonium
Ecolid
Camphidonium
Pendiomid

zu. Für die drei ersten der Präparate ist dies genau die umgekehrte Reihenfolge der Stärke der Hyaluronidase-Hemmung 50 Min. p. i. bei simultaner Applikation mit Na-Salicylat. Man könnte hieraus schließen, daß der Zeitpunkt der maximalen Na-Salicylat-Blockade für diese drei Ganglienblocker in

der angegebenen Reihenfolge p. i. liegt (für Penthonium am frühesten, für Camphidonium am spätesten).

Bei Pendiomid liegt noch 80 Min. p. i. eine vollständige Blockade der Na-Salicylat-Wirkung vor. Andererseits tritt auch bereits bei 50 Min. p. i. eine spürbare Verminderung der Na-Salicylat-Wirkung ein. Es scheint demnach, als sei die Wirksamkeit des Pendiomid stärker und länger anhaltend als die der übrigen drei Ganglienblocker. (Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die letzten Überlegungen nur unter der Voraussetzung gelten, daß die Hyaluronidase-Hemmungen, die bei simultaner Gabe eines Ganglienblockers und Na-Salicylat auftreten, allein nur oder zumindest in der Hauptsache eine Wirkung des Na-Salicylats sind).

Bemerkungen zum Versuchs-Fehler.

Für alle Versuchsreihen sind die Rest-Varianzen, die in den Varianz-Analysen auftreten, im Vergleich zu anderen, analogen Versuchen klein, d. h. es liegt ein sehr gleichförmiges Verhalten der Versuchstiere vor. Abgesehen von einer exakten Versuchsdurchführung mag dies auch auf die spezifische Wirksamkeit der Ganglienblocker zurückzuführen sein. Diese kleinen Rest-Varianzen d. h. kleinen Versuchs-Fehler, bringen es mit sich, daß bei den vorliegenden Versuchen auch vergleichsweise kleine Effekte statistisch erfaßt werden konnten.

Versuchsreihe I a

Tier	gr.	F _v	F _{30'}	F _{50'}	Hy _v	Hy _{30'}	Hy _{50'}
1	205	152	145	147	311	228	230
2	205	152	143	143	274	267	230
3	205	159	148	157	290	272	271
4	210	163	149	145	270	232	222
5	200	151	148	144	275	265	250
6	185	156	150	136	233	230	205
7	185	169	157	164	270	244	250
8	195	160	161	156	264	229	225

Tabelle 1

Versuchsreihe I b

Tier	gr.	F _v	F _{30'}	F _{50'}	Hy _v	Hy _{30'}	Hy _{50'}
9	165	143	136	130	247	221	212
10	165	134	139	132	246	235	222
11	185	121	116	118	237	234	213
12	165	150	146	137	240	231	228
13	165	140	141	130	281	234	221
14	175	134	140	120	271	216	242
15	175	142	139	136	220	220	219

Tabelle 2

Versuchsreihe I c

Tier	gr.	F _v	F _{30'}	F _{50'}	Hy _v	Hy _{30'}	Hy _{50'}
16	165	143	132	137	236	235	232
17	177	135	133	142	227	225	218
18	155	133	137	126	218	211	218
19	185	135	126	128	247	237	230
20	195	141	130	135	234	220	209

Tabelle 3

Versuchsreihe I d

Tier	gr.	F _v	F _{30'}	F _{50'}	Hy _v	Hy _{30'}	Hy _{50'}
21	175	115	123	116	222	209	204
22	155	123	121	119	212	200	195
23	195	137	132	131	206	222	209
24	195	124	116	119	210	206	214
25	195	133	138	144	229	232	237
26	165	114	122	117	224	221	226

Tabelle 4

Versuchsreihe II a

Tier	gr.	F _v	F _{30'}	F _{50'}	Hy _v	Hy _{30'}	Hy _{50'}
27	165	144	149	134	269	250	242
28	165	122	134	130	231	216	204
29	195	142	148	136	268	265	260
30	185	122	121	120	202	216	194
31	155	126	113	124	234	232	219
32	145	130	129	125	263	256	254
33	158	113	116	116	196	190	186

Tabelle 5

Versuchsreihe II b

Tier	gr.	F _v	F _{30'}	F _{50'}	Hy _v	Hy _{30'}	Hy _{50'}
34	175	145	136	132	264	237	254
35	175	135	121	128	231	220	208
36	185	148	138	136	245	244	233
37	185	147	138	135	287	281	256
38	200	135	131	135	217	226	223

Tabelle 6

Versuchsreihe II c

Tier	gr.	F _v	F _{30'}	F _{50'}	Hy _v	Hy _{30'}	Hy _{50'}
39	150	144	140	138	274	270	261
40	150	123	136	132	248	241	233
41	175	144	143	137	233	231	229
42	180	116	131	118	239	236	227
43	165	121	124	116	197	214	216

Tabelle 7

Versuchsreihe II d

Tier	gr.	F _v	F _{30'}	F _{50'}	Hy _v	Hy _{30'}	Hy _{50'}
44	170	126	119	128	229	214	219
45	195	124	126	120	228	222	225
46	170	122	118	118	189	179	178
47	170	109	108	107	223	216	215
48	165	116	114	105	195	189	172
49	175	127	129	123	231	226	216

Tabelle 8

Versuchsreihe III a

Tier	gr.	F _v	F _{60'}	F _{80'}	Hy _v	Hy _{60'}	Hy _{80'}
50	168	134	143	136	259	256	249
51	175	120	129	122	222	226	210
52	165	124	121	120	213	215	206
53	175	122	124	128	237	233	238
54	175	129	130	126	216	221	222

Tabelle 9

Versuchsreihe III b

Tier	gr.	F _v	F _{60'}	F _{80'}	Hy _v	Hy _{60'}	Hy _{80'}
55	205	145	144	140	284	287	274
56	185	142	148	137	250	252	246
57	205	137	140	132	251	250	258
58	175	139	135	136	262	264	255
59	165	130	135	128	229	233	225

Tabelle 10

Versuchsreihe III c

Tier	gr.	F _v	F _{60'}	F _{80'}	Hy _v	Hy _{60'}	Hy _{80'}
60	215	130	130	134	252	254	255
61	205	133	127	123	238	220	226
62	175	135	141	137	233	239	238
63	185	128	138	127	227	210	225
64	170	124	129	129	246	244	253

Tabelle 11

Versuchsreihe III d

Tier	gr.	F _v	F _{60'}	F _{80'}	Hy _v	Hy _{60'}	Hy _{80'}
65	185	119	120	124	240	246	245
66	165	116	121	124	246	241	239
67	165	122	129	128	230	232	239
68	195	134	130	131	210	211	215
69	195	127	133	131	238	249	240

Tabelle 12

Versuchsreihe I a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	7	3.515	502	4.69	1.0 %
Zwischen Zeiten	2	4.739	2.369	22.14	0.1 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	118.207	118.207	100.00	0.1 %
Tiere - Zeiten	14	1.817	130	1.21	-
Tiere - Quaddeln	7	3.228	461	4.30	1.0 %
Zeiten - Quaddeln	2	1.785	892	8.33	1.0 %
Rest - Varianz	14	1.503	107		
Gesamt - Varianz	47	134.794	2.868		

Tabelle 14

Zu Versuchsreihe I a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	7	830	118	5.90	1.0 %
Zwischen Zeiten	2	363	181	9.05	1.0 %
Rest - Varianz	14	286	20		
Gesamt - Varianz	23	1.479	64		

Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	7	5.913	845	3.89	5.0 %
Zwischen Zeiten	2	6.161	3.080	14.19	0.1 %
Rest - Varianz	14	3.034	217		
Gesamt - Varianz	23	15.108	657		

Tabelle 15

Versuchsreihe I b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	7	1.371	196	1°92	-
Zwischen Zeiten	2	2.385	1.192	11°68	0°1 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	114.563	114.563	100°00	0°1 %
Tiere - Zeiten	14	926	66	-	
Tiere - Quaddeln	7	1.360	194	1°90	-
Zeiten - Quaddeln	2	1.081	540	5°29	2°0 %
Rest - Varianz	14	1.428	102		
Gesamt - Varianz	47	123.114	2.619		

Tabelle 16

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	7	1.216	173	11°53	0°1 %
Zwischen Zeiten	2	358	179	11°93	0°1 %
Rest - Varianz	14	217	15		
Gesamt - Varianz	23	1.791	78		

Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	7	1.515	216	1°42	-
Zwischen Zeiten	2	3.109	1.865	12°26	0°1 %
Rest - Varianz	14	2.136	152		
Gesamt - Varianz	23	6.760	294		

Tabelle 17

Versuchsreihe I c

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	771	154	1·97	-
Zwischen Zeiten	2	844	422	5·41	5·0 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	80.751	80.751	100·00	0·1 %
Tiere - Zeiten	10	700	70	-	
Tiere - Quaddeln	5	915	183	2·34	-
Zeiten - Quaddeln	2	383	191	2·45	-
Rest - Varianz	10	779	78		
Gesamt - Varianz	35	85.143	2.432		

Tabelle 18

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	128	26	1·36	-
Zwischen Zeiten	2	105	52	2·73	-
Rest - Varianz	10	187	19		
Gesamt - Varianz	17	420	24		

Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1.558	312	2·41	-
Zwischen Zeiten	2	1.122	561	4·35	5·0 %
Rest - Varianz	10	1.292	129		
Gesamt - Varianz	17	3.972	234		

Tabelle 19

Versuchsreihe I d

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	2.229	446	13·51	0·1 %
Zwischen Zeiten	2	14	7	-	
Zwischen Quaddel-Typen	1	74.165	74.165	100·00	0·1 %
Tiere - Zeiten	10	375	37	1·12	-
Tiere - Quaddeln	5	722	144	4·36	5·0 %
Zeiten - Quaddeln	2	19	10	-	
Rest - Varianz	10	332	33		
Gesamt - Varianz	35	77.856	2.224		

Tabelle 20

Versuchsreihe II a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	6	12.888	2.148	100.00	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	546	273	16.05	0.1 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	110.367	110.367	100.00	0.1 %
Tiere - Zeiten	12	605	50	2.94	5.0 %
Tiere - Quaddeln	6	3.800	633	37.23	0.1 %
Zeiten - Quaddeln	2	290	145	8.53	1.0 %
Rest - Varianz	12	202	17		
Gesamt - Varianz	41	128.698	3.139		

Tabelle 21

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	6	2.005	334	11.93	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	45	27	-	
Rest - Varianz	12	338	28		
Gesamt - Varianz	20	2.388	119		

Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	6	14.684	2.447	62.74	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	791	395	10.13	1.0 %
Rest - Varianz	12	468	39		
Gesamt - Varianz	20	15.943	797		

Tabelle 22

Versuchsreihe II b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	4.332	1.083	23°04	0·1 %
Zwischen Zeiten	2	682	341	7°25	5·0 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	83.741	83.741	100°00	0·1 %
Tiere - Zeiten	8	542	67	1°42	-
Tiere - Quaddeln	4	2.176	544	11°57	1·0 %
Zeiten - Quaddeln	2	73	36	-	
Rest - Varianz	8	373	47		
Gesamt - Varianz	29	91.919	3.169		

Tabelle 23

Versuchsreihe II c

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	5.032	1.258	26°20	1·0 %
Zwischen Zeiten	2	174	87	1°81	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	83.847	83.847	100°00	0·1 %
Tiere - Zeiten	8	212	26	-	
Tiere - Quaddeln	4	1.642	410	8°54	1·0 %
Zeiten - Quaddeln	2	33	16	-	
Rest - Varianz	8	388	48		
Gesamt - Varianz	29	91.328	3.149		

Tabelle 24

Versuchsreihe II d

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	4.338	868	100.00	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	369	184	36.80	0.1 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	73.531	73.531	100.00	0.1 %
Tiere - Zeiten	10	286	29	5.80	1.0 %
Tiere - Quaddeln	5	2.481	496	99.20	0.1 %
Zeiten - Quaddeln	2	106	53	10.60	1.0 %
Rest - Varianz	10	50	5		
Gesamt - Varianz	35	81.161	2.319		

Tabelle 25

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	827	165	13.75	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	44	22	1.83	-
Rest - Varianz	10	120	12		
Gesamt - Varianz	17	991	58		

Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	5.991	1.198	54.45	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	430	215	9.77	1.0 %
Rest - Varianz	10	218	22		
Gesamt - Varianz	17	6.639	390		

Tabelle 26

Versuchsreihe III a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	3.153	788	56.28	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	84	42	3.00	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	76.507	76.507	100.00	0.1 %
Tiere - Zeiten	8	167	21	1.50	-
Tiere - Quaddeln	4	920	230	16.43	0.1 %
Zeiten - Quaddeln	2	32	16	1.14	-
Rest - Varianz	8	113	14		
Gesamt - Varianz	29	80.976	2.792		

Tabelle 27

Versuchsreihe III b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	3.183	796	53.07	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	168	84	5.60	5.0 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	102.317	102.317	100.00	0.1 %
Tiere - Quaddeln	4	1.462	365	24.33	0.1 %
Tiere - Zeiten	8	77	10	-	
Zeiten - Quaddeln	2	2	1	-	
Rest - Varianz	8	121	15		
Gesamt - Varianz	29	107.330	3.701		

Tabelle 28

Versuchsreihe III c

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.194	298	14°19	1°0 %
Zwischen Zeiten	2	14	7	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	84.801	84.801	100°00	0°1 %
Tiere - Zeiten	8	264	33	1°57	-
Tiere - Quaddeln	4	1.230	307	14°61	0°1 %
Zeiten - Quaddeln	2	132	66	3°14	-
Rest - Varianz	8	171	21		
Gesamt - Varianz	29	87.806	3.028		

Tabelle 29

Versuchsreihe III d

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	678	169	12°07	1°0 %
Zwischen Zeiten	2	69	35	2°50	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	88.780	88.780	100°00	0°1 %
Tiere - Zeiten	8	96	12	-	-
Tiere - Quaddeln	4	1.772	443	31°64	0°1 %
Zeiten - Quaddeln	2	3	2	-	-
Rest - Varianz	8	109	14		
Gesamt - Varianz	29	91.507	3.155		

Tabelle 30

Versuchsreihe I a

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
E _v	8	158	39			
H _v	8	273	491			
E _{30'}	8	150	36	- 8		1.0 %
H _{30'}	8	246	364	- 27	22.7 %	1.0 %
E _{50'}	8	149	84	- 11		1.0 %
H _{50'}	8	235	423	- 38	31.4 %	1.0 %

Tabelle 31

Versuchsreihe I b

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
E _v	8	137	73			
H _v	8	248	370			
E _{30'}	8	137	84	0		
H _{30'}	8	226	61	- 22	19.5 %	1.0 %
E _{50'}	8	129	48	- 8		1.0 %
H _{50'}	8	223	89	- 25	22.7 %	1.0 %

Tabelle 32

Versuchsreihe I c

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
E _v	6	137	15			
H _v	6	238	328			
E _{30'}	6	131	13	- 6		
H _{30'}	6	228	143	- 10	9.7 %	-
E _{50'}	6	133	35	- 4		
H _{50'}	6	219	98	- 19	18.4 %	5.0 %

Tabelle 33

Versuchsreihe I d

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
E _v	6	124	86			
H _v	6	217	82			
E _{30'}	6	125	65	+ 1		
H _{30'}	6	215	143	- 2	2.3 %	-
E _{50'}	6	124	122	0		
H _{50'}	6	214	232	- 3	3.2 %	-

Tabelle 34

Versuchsreihe II a

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E_v	7	128	126			
H_v	7	237	935			
$E_{30'}$	7	130	211	+ 2		
$H_{30'}$	7	232	711	- 5	4.9 %	-
$E_{50'}$	7	126	53	- 2		
$H_{50'}$	7	223	879	- 14	13.6 %	1.0 %

Tabelle 35

Versuchsreihe II b

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E_v	5	142	42			
H_v	5	249	758			
$E_{30'}$	5	133	52	- 9		5.0 %
$H_{30'}$	5	242	572	- 7	6.4 %	5.0 %
$E_{50'}$	5	133	12	- 9		5.0 %
$H_{50'}$	5	235	420	- 15	12.4 %	5.0 %

Tabelle 36

Versuchsreihe II c

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E _v	5	130	179			
H _v	5	238	776			
E _{30'}	5	135	57	+ 5		
H _{30'}	5	238	415	0	- 0.2	-
E _{50'}	5	128	110	- 2		
H _{50'}	5	233	281	- 5	4.6 %	-

Tabelle 37

Versuchsreihe II d

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E _v	6	121	48			
H _v	6	216	351			
E _{30'}	6	119	59	- 2		
H _{30'}	6	207	364	- 9	8.4 %	5.0 %
E _{50'}	6	117	82	- 4		
H _{50'}	6	204	526	- 12	12.0 %	1.0 %

Tabelle 38

Versuchsreihe III a

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
E _v	5	126	32			
H _v	5	229	359			
E _{60'}	5	129	71	- 3		
H _{60'}	5	230	252	+ 1	- 0.8 %	-
E _{80'}	5	126	39	0		
H _{80'}	5	225	335	- 4	4.3 %	-

Tabelle 39

Versuchsreihe III b

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
E _v	5	139	32			
H _v	5	255	402			
E _{60'}	5	140	32	+ 1		
H _{60'}	5	257	400	+ 2	- 1.7 %	
E _{80'}	5	135	22	- 4		5.0 %
H _{80'}	5	252	323	- 3	3.1 %	5.0 %

Tabelle 40

Versuchsreihe III c

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
E _v	5	130	18			
H _v	5	239	100			
E _{60'}	5	133	37	+ 3		
H _{60'}	5	233	323	- 6	5.4 %	-
E _{80'}	5	130	31	0		
H _{80'}	5	239	204	0	- 0.2 %	-

Tabelle 41

Versuchsreihe III d

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_0$	Hemmung	p
E _v	5	124	50			
H _v	5	233	195			
E _{60'}	5	127	33	+ 3		
H _{60'}	5	236	233	+ 3	- 2.8 %	-
E _{80'}	5	128	12	+ 4		
H _{80'}	5	236	139	+ 3	- 2.6 %	-

Tabelle 42

Diskussion

In den vorgelegten Versuchen wurden die asymmetrischen Ganglienblocker Camphidonium und Ecolid sowie die symmetrischen Pendiomid und Penthonium auf ihre blockierende Wirkung hinsichtlich der Hyaluronidase-Hemmung durch Na-Salicylat untersucht. Zunächst ist nach der Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften ganglienblockierender Substanzen festzustellen, daß insofern Wirkungsunterschiede im zeitlichen Ablauf ihrer Effekte bestehen, als die asymmetrischen Ganglienblocker eine längere Wirkungsdauer aufweisen, wobei diese durch Einführung von Ringsystemen am Ende einer Methylenkette noch weiter verlängert werden soll (Camphidonium und Ecolid). Pharmakologische Daten über Wirkungseintritt und Wirkungsdauer bei Ratten wurden uns nicht zugänglich. Über die Beeinflussung des Effektes hyaluronidasehemmender Substanzen durch Ganglienblocker ist bisher nichts bekannt. Als Vergleich dienten uns die Werte der Hyaluronidase-Hemmung durch 50 mg Na-Salicylat /Ratte, die von Schmidt¹⁷ mit der gleichen Methodik festgestellt wurden und Maximalwerte bei 30 bzw. 50 Min. nach s. c. Injektion von 32,9 % bzw. 35,4 % ergaben. Die Ergebnisse der Versuchsreihe I zeigen, daß bei der Gabe der Ganglienblocker unmittelbar vor Injektion des Na-Salicylates bei den asymmetrischen Verbindungen eine vielleicht gering abgeschwächte, aber noch deutliche Hyaluronidase-Hemmung feststellbar ist, während diese bei den symmetrischen Verbindungen bereits weitgehend, bzw. vollständig aufgehoben ist. Es kann daraus geschlossen werden, daß eine blockierende Wirkung auf die Hyaluronidase-Hemmung des Na-Salicylates bei symmetrischen Ganglienblockern vorhanden ist. Diese tritt

auch bei den asymmetrischen Verbindungen bereits deutlich zutage, wenn diese 30 Min. vor der Na-Salicylat-Injektion appliziert wird. Daraus ist zu folgern, daß die Ganglienblocker grundsätzlich eine blockierende Wirkung auf die Hyaluronidase-Hemmung durch Na-Salicylat ausüben, wobei der Effekt der symmetrischen Verbindungen früher auftritt. Werte einer Hyaluronidase-Hemmung bis zu etwa 14 % möchten wir auch dann nicht als deutliche Hemmung bezeichnen, wenn sie statistisch zu sichern waren. Zumindest kann behauptet werden, daß der hyaluronidasehemmende Effekt des Na-Salicylates durch Ganglienblocker aufgehoben, bzw. weitgehend vermindert wird. Vergleichsversuche, in denen die geprüften Ganglienblocker ohne Na-Salicylat verabfolgt wurden, zeigen, daß die Hyaluronidase-Aktivität durch Ganglienblocker selbst nicht wesentlich beeinflußt wird. Bei Camphidonium und Ecolid ist 80 Min. post injectionem eher eine Vergrößerung beider Quadern festzustellen, die aber nicht hyaluronidaspezifisch sein kann. Dieses Verhalten ist zunächst nicht zu deuten. Da nach Eichholtz³⁵ die Ganglienblocker unter anderem eine Blockierung des Nebennierenmarks bedingen, bilden die Ergebnisse dieser Arbeit eine weitere Stütze der einleitend mitgeteilten Annahme, daß die in vivo hyaluronidasehemmend wirksamen Substanzen über eine Katecholamin-Ausschüttung aus dem Nebennierenmark wirksam sind.

Zusammenfassung

1
In der vorgelegten Arbeit wurde gezeigt, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Na-Salicylates durch Ganglienblocker aufgehoben, oder zumindest weitgehend reduziert wird. Dabei entfalten die asymmetrischen ihren Effekt später als die symmetrischen Ganglienblocker. Im Zusammenhang mit bereits vorliegenden Untersuchungen stützen diese Ergebnisse die bisherigen Feststellungen eines Wirkungsablaufes über eine Katecholamin-Ausschüttung aus dem Nebennierenmark.

Literaturverzeichnis

- 1 Mathies, H.: Med.Klin. 52 (1957), 1676
- 2 Mathies, H.: Arzneimittelforsch. 8 (1958), 233
- 3 Mathies, H., Jankowski, A.: Klin.Wschr. 35 (1957), 892
- 4 Mathies, H.: In Vorbereitung
- 5 Mathies, H., v.Werther, G.: Arzneimittelforsch., eingereicht
- 6 Mathies, H.: Zeitschr.f.ges.exper.Med. 131 (1959), 118
- 7 Mathies, H., v.Werther, G.: Zschr.f.angew.Bäder - Klima-
Heilkunde 5 (1958), 503
- 8 Mathies, H.: Zschr.f.Rheumafragen, eingereicht
- 9 Jankowski, A.: Diss. München 1957
- 10 Hartmann, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 11 Gerson, U.: Diss. München in Vorbereitung
- 12 Schlierf, G.: Diss. München in Vorbereitung
- 13 Rösch, U.: Diss. München in Vorbereitung
- 14 Domenjoz, R.: Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol. 225 (1955), 14
- 15 Jung, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 16 Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 17 Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 18 Mathies, H.: Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol., eingereicht
- 19 Vogel, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 20 Poulantzas, J.: Diss. München 1958
- 21 Glück, A.: Diss. München in Vorbereitung
- 22 Lingnau, W.: Diss. München in Vorbereitung
- 23 Langley, J.N.a.Dickenson, W.L.: Proc.Roy.Soc.London 46
(1889), 423
- 24 Burn, J.H.a.Dale, H.H.: J.Pharmacol. 6 (1915), 417
- 25 Klupp, H.: Acta Neurovegetativa 15 (1957), 209
- 26 Bein, H.J.u.Meier, R.: Schweiz.Med.Wschr. 81 (1951), 446
- 27 Plummer, A.J., Trapold, J.H., Schneider, J.A., Maxwell, R.A.a.
Earl, A.E.: J.Pharmacol.a.Exper.Ther. 115 (1955), 172

- 8 Klupp, H.: Arzneimittelforsch. 7 (1957), 123
- 9 Bein, H. J.: Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. (1951), 196
- 0 Moe, G. K. a. Shideman, F. E.: Ann. Rev. Physiol. 11 (1949), 565,
zit. Bein, J. H. u. Meier, R.:
Experientia VI/9 (1950), 351
- 1 Kühns, H., Liebeskind, H. u. Müller, W.: Ärztl. Wschr. 11 (1956), 1053
- 2 Wüthrich, F., Notter, B., Imhof, P., Schmid, A. u. Blaser, E.:
Helv. Med. Acta 23 (1956), 500
- 3 Scheu, H. u. Spühler, O.: Schweiz. Med. Wschr. 87 (1957), 111
- 4 Zaimis, E. J.: J. Pharmacy Pharmacol., London 7 (1955), 497
zit. Klupp, H. (25)
- 5 Eichholtz, F.: Lehrb. d. Pharmakol., Springer Berlin-Göttingen-
Heidelberg (1957), 80
- 6 Wilhelmi, G.: zit. Domenjoz, R. (14)
- 7 Madinaveitia, J.: Biochem. J. 32 (1938), 1806
- 8 Gibian, H.: Erg. d. Enzymforsch. 13 (1954), 1

Abschließend möchte ich Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. H. Mathies für die Anregungen zu dieser Arbeit und die Ratschläge für ihre Gestaltung meinen besten Dank aussprechen, ebenso Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich für die Beratung in der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Den Firmen Ciba, Boehringer-Ingelheim und Thomae danke ich, daß sie die für die Versuche erforderlichen Präparate zur Verfügung stellten.

Lebenslauf

Am 23. Oktober 1932 wurde ich in Berlin geboren, besuchte in Berlin und Pillau die Volksschule, in Diedenhofen (Lothringen) und Bonndorf (Schwarzwald) die Oberschule, von 1945 bis 1948 in Bern (Schweiz) das Gymnasium und bis 1952 die Oberschule in Aurich/Ostfriesld., wo ich Ostern 1952 mein Abitur bestand.

Im WS 1954/55 schloß ich mein vorklinisches Studium, das ich in Freiburg i. Br. begonnen hatte, mit der ärztlichen Vorprüfung dort ab.

Das SS 1955 als mein erstes klinisches verbrachte ich in Freiburg i. Br., setzte mein Studium über die nächsten zwei Semester in Wien fort und kam zum WS 1956/57 nach München, wo ich im Juli 1958 mit Ablegung des Staatsexamens mein Studium beendete.

Seit September 1958 war ich an der Med. Poliklinik München mit der Bearbeitung meines Promotionsthemas beschäftigt.

